

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
17 juin 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/050092 A1(4) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 31/4375, 35/78, A61P 33/02, C07D 471/16

[FR/FR]; 9, rue d'Arpajon, F-91470 Limours (FR).
POUPON, Erwan [FR/FR]; 1C, rue des Iris, F-92160
Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003459

(74) Mandataires : ORES, Béatrice etc.; Cabinet Ores, 36, rue
de Saint Petersburg, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :

24 novembre 2003 (24.11.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/14729 25 novembre 2002 (25.11.2002) FR

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : IN-
STITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPE-
MENT [FR/FR]; 213, rue La Fayette, F-75480 Paris Cedex
10 (FR). UNIVERSITE NATIONALE D'ASUNCION
[PY/PY]; Rio de la Plata y la gerenza, CC2511 Asuncion
(PY).(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : FER-
REIRA, Maria-Elena [PY/PY]; Juan de Mema, C/ Cerro
Cora, Lague (PY). FOURNET, Alain [FR/FR]; 506,
chemin de Tastet, F-40590 Ossages (FR). ROJAS DE
ARIAS, Antonieta [PY/PY]; C/ Concordia y Florida,
1165 Atilio Pena (PY). HOCQUEMILLER, Reynald

Publiée :

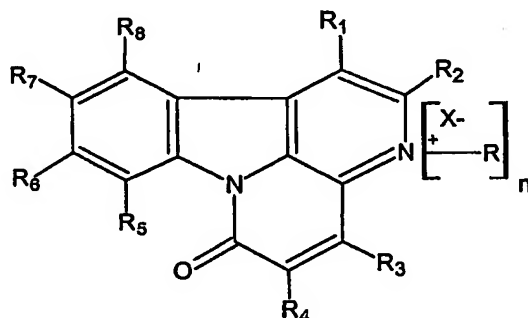
— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: USE OF CANTHIN-6-ONE, PLANT EXTRACTS CONTAINING SAME AND DERIVATIVES THEREOF IN THE
TREATMENT OF TRYPANOSOMIASIS(54) Titre : UTILISATION DE LA CANTHIN-6-ONE, DES EXTRAITS DE PLANTES LA CONTENANT ET DE SES DERIVES
DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CHAGAS(57) Abstract: The invention concerns the use of canthin-6-one from plant extracts containing same, in particular canthin-6-one
in the form of a *Zanthoxylum chiloperone* of the *angustifolium* variety, and some of its derivatives for making a medicine for the
treatment of trypanosomiasis, in particularly for treating Chagas disease.(57) Abrégé : L'invention a pour objet l'utilisation de la canthin-6-one des extraits de plantes la contenant, en particulier de la
canthin-6-one sous forme d'un extrait de *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*, et de certains de ses dérivés pour la fabrication
d'un médicament destiné au traitement des trypanosomiasis, en particulier au traitement des trypanosomiasis.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 02 juillet 2004 (02.07.04);
revendications originales 14 et 20 modifiées; autres revendications inchangées (6 pages)]

1. Utilisation pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement
d'une trypanosomiase d'un composé répondant à la formule (I) :



5

(I)

10 dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ représentent indépendamment
l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle en C_1 - C_{12} linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode,
- un groupement halogénoalkyle en C_1 - C_{12} dont la chaîne alkyle peut être linéaire, ramifiée ou cyclique, saturée ou insaturée, et le ou les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,
- une fonction hydroxyle,
- une fonction nitro -NO
- une fonction cyano -CN
- une fonction -SH
- une fonction acide carboxylique -COOH
- une fonction amide -CONH₂
- une fonction amine -NH₂
- une fonction alcoxy en C_1 - C_{12} dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- une fonction ester d'alkyle en C_1 - C_{12} , dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé

20

25

- une fonction alkyl amide secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés,
 - une fonction alkylamine secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés,
 - une fonction alkylthio en C₁-C₁₂, dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
 - un groupement hétérocyclique en C₂-C₆ comportant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'azote et l'oxygène,
 - un groupement -SO₂-NR'R'' ou un groupement -NR'-SO₂-R'' dans lesquels R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé ;
- n représente 0 ou 1 ;
- R représente un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- X⁻ représente un anion qui peut être choisi parmi les anions minéraux ou organiques.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est la canthin-6-one.
3. Utilisation de la canthin-6-one, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une trypanosomiase selon la revendication 2, caractérisée en ce que la canthin-6-one est présente sous forme d'un extrait de plante.
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la canthin-6-one est présente sous forme d'un extrait d'une plante choisie parmi : *Ailanthus altissima*, *Brucea antidysenterica*, *Eurycoma harmandiana*, *Peganum nigellastrum*, *Zanthoxylum elephantiasis* et *Zanthoxylum chiloperone*.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la canthin-6-one est présente sous forme d'un extrait de *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une trypanosomiase dans sa phase chronique et sa phase aiguë.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Chagas.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement d'une trypanosomiase causée par l'agent *Trypanosoma brucei*.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement d'une trypanosomiase causée par l'agent *Trypanosoma cruzi*

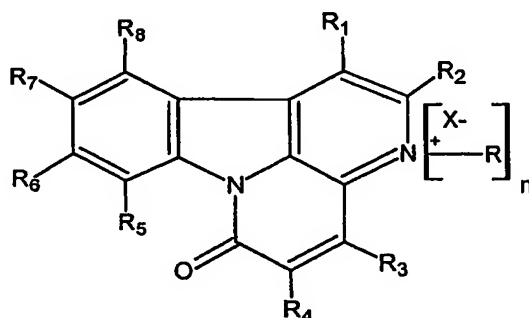
5 10. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'extrait de plante contenant la canthin-6-one est obtenu par un procédé comportant une première étape qui consiste à broyer les écorces séchées du tronc de *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium* puis à les traiter par une solution alcaline aqueuse.

10 11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'extrait de plante contenant la canthin-6-one est obtenue par un procédé comportant une seconde étape consistant en une extraction par un solvant organique chloré.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à être administré à une dose comprise entre 0,01 et 100 mg/kg/j de composé de formule (I), de préférence entre 0,1 et 50 mg/kg/j, encore plus préférentiellement entre 1 et 20 mg/kg/j.

15 13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à être administré par voie orale.

14. Composé répondant à la formule (I) :



20

(I)

dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ représentent indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle en C_1 - C_{12} linéaire, ramifié ou cyclique, saturé
- 25 ou insaturé,
- un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode,
- un groupement halogénoalkyle en C_1 - C_{12} dont la chaîne alkyle peut être linéaire, ramifiée ou cyclique, saturée ou insaturée, et le ou les atomes d'halogène sont
- 30 choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,

- une fonction hydroxyle,
- une fonction nitro -NO
- une fonction cyano -CN
- une fonction -SH
- 5 • une fonction acide carboxylique -COOH
- une fonction amide -CONH₂
- une fonction amine -NH₂
- une fonction alcoxy en C₁-C₁₂ dans laquelle le groupement alkyle
peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- 10 • une fonction ester d'alkyle en C₁-C₁₂, dans laquelle le groupement
alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé
- une fonction alkyl amide secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou
les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou
insaturés,
- 15 • une fonction alkylamine secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou
les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou
insaturés,
- une fonction alkylthio en C₁-C₁₂, dans laquelle le groupement alkyle
peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- 20 • un groupement hétérocyclique en C₂-C₆ comportant 1 à 4
hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'azote et l'oxygène
- un groupement -SO₂-NR'R'' ou un groupement -NR'-SO₂-R'' dans
lesquels R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement alkyle en
C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé ;
- 25 n représente 0 ou 1 ;
- R représente un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou
cyclique, saturé ou insaturé,
- X⁻ représente un anion qui peut être choisi parmi les anions minéraux ou
organiques, étant entendu que :
- 30 ○ l'un au moins de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ est différent de H, ou
alors n=1, et
- lorsque n = 0, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = R₇ = H et R₈ = OCH₃ alors
R₁ est différent de -OH et de -OCH₃,
- lorsque n = 0, R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = R₆ = R₇ = R₈ = H alors R₄ est
35 différent de -OCH₃,
- lorsque n = 0, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = R₇ = R₈ = H alors R₆ est
différent de -OH et de -OCH₃,

- lorsque $n = 0$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ alors (R_6, R_7) est différent de $(-OCH_3, -OCH_3)$,
 - lorsque $n = 0$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$ alors R_1 est différent de $-OCH_3$,
 - 5 • lorsque $n = 0$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = H$ alors R_7 est différent de $-OH$ et R_7 est différent de $-OCH_3$,
 - lorsque $n = 0$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$ et $R_1 = -OCH_3$ alors
 - 10 R_8 est différent de $-OH$,
 - lorsque $n = 1$, $X = Cl$, $R = CH_3$, $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$ et $R_3 = -OCH_3$ alors R_4 est différent de $-OH$.
- 15 15. Composé selon la revendication 14, caractérisé en ce que X^- est choisi parmi : l'ion Cl^- , l'ion Br^- , l'ion I^- , l'ion S^- , l'ion PO_3^- , l'ion NO_3^- , l'ion acétate, l'ion oxalate, l'ion tartarate, l'ion succinate, l'ion maléate, l'ion fumarate, l'ion gluconate, l'ion citrate, l'ion malate, l'ion ascorbate, l'ion benzoate.
16. Composé selon la revendication 14 ou la revendication 15, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :
- R_3 représente un groupement NH_2 ou un groupement alkylamine en
 - 20 C_1-C_{12} ou un groupement alkylamide en C_1-C_{12} ou un hétérocycle en C_2-C_6 comprenant au moins une fonction amine ;
 - R_4 représente un groupement hydroxyle ou un groupement alcoxy en C_1-C_{12} ;
 - $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$.
- 25 17. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :
- R_3 représente un groupement NH_2 ou un groupement alkylamine en C_1-C_6 ou un groupement alkylamide en C_1-C_6 ou un hétérocycle en C_2-C_6 comprenant au moins une fonction amine ;
 - 30 - R_4 représente un groupement hydroxyle ou un groupement alcoxy en C_1-C_6 ;
 - $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$.
18. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :
- 35 - R_3 représente un groupement NH_2 ;
 - R_4 représente un groupement OCH_3 ;
 - $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$.

19. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, caractérisé en ce que $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$ et $n=1$, R est un groupement alkyle en C_1-C_6 .

5 20. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- la 4-amino canthin-6-one ;
- l'iodure de N-méthyl canthin-6-one.

21. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 20 dans un support pharmaceutiquement acceptable.

10